



ANALISI

COVID-19

AFFARI SANITARI IN &gt; VISTA DELLA STAMPA

ANALISI

# Panoramica dello sviluppo, dell'approvazione e della regolamentazione dei vaccini, con implicazioni per COVID-19

Aaron S. Kesselheim, Jonathan J. Darrow, Martin Kulldorff, ... [Vedi tutti gli autori](#) ▾

AFFILIAZIONI &gt;

Aaron S. Kesselheim (akesselheim@bwh.harvard.edu) is a professor of medicine and the director of the Program on Regulation, Therapeutics, and the Law in the Division of Pharmacotherapy and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, in Boston, Massachusetts.

Jonathan J. Darrow is an assistant professor of medicine, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

Martin Kulldorff is a professor of medicine, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

Beatrice L. Brown is a research assistant, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

Mayookha Mitra-Majumdar is a research scientist, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

ChangWon Charlie Lee is a research assistant, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

Osman Moneer is a student, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

Jerry Avorn is a professor of medicine, pharmacoepidemiology, at Brigham and Women's Hospital.

PUBBLICATO: 19 NOVEMBRE 2020 [Accesso Libero](#) <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2020.01620> [View Article](#)

## ASTRATTO

La Food and Drug Administration generalmente approva i vaccini quando i loro benefici superano i rischi per l'uso previsto. In questo documento, esaminiamo gli approcci attuali

e potenziali a questo ruolo critico della FDA. La FDA ha stabilito percorsi per accelerare la disponibilità del vaccino prima dell'approvazione, come l'autorizzazione all'uso di emergenza, e per incanalare le risorse verso prodotti ad alta priorità e consentire una maggiore flessibilità nelle prove richieste per l'approvazione, inclusa l'approvazione accelerata basata su marcatori surrogati di efficacia. Tra i 35 nuovi vaccini approvati negli Stati Uniti dal 2006 al 2020, circa due terzi dei loro studi clinici hanno utilizzato il risultato surrogato della risposta del sistema immunitario e solo un terzo ha valutato l'effettiva incidenza della malattia. La sorveglianza sulla sicurezza post-approvazione dei nuovi vaccini, in particolare quelli che ricevono un'approvazione rapida, è fondamentale. Attualmente ciò viene realizzato attraverso meccanismi come il Centers for Disease Control and Prevention / FDA Vaccine Adverse Event Reporting System, il CDC Vaccine Safety Datalink e il CDC Clinical Immunization Safety Assessment Project. Gli eventi avversi rilevati in questo modo possono portare a cambiamenti nell'uso raccomandato di un vaccino o al suo ritiro dal mercato. La supervisione normativa dei nuovi vaccini dovrà bilanciare la velocità con il rigore e la risolutezza per affrontare efficacemente la pandemia di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). [ Gli eventi avversi rilevati in questo modo possono portare a cambiamenti nell'uso raccomandato di un vaccino o al suo ritiro dal mercato. La supervisione normativa dei nuovi vaccini dovrà bilanciare la velocità con il rigore e la risolutezza per affrontare efficacemente la pandemia di malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). [ Gli eventi avversi rilevati in questo modo possono portare a cambiamenti nell'uso raccomandato di un vaccino o al suo ritiro dal mercato. La supervisione normativa dei nuovi vaccini dovrà bilanciare la velocità con il rigore e la risolutezza per affrontare efficacemente la pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19). [Nota dell'editore: questo articolo *Fast Track Ahead Of Print* è la versione accettata del manoscritto sottoposto a revisione paritaria. La versione finale modificata apparirà in un prossimo numero di Health Affairs.]

## TEMI

VACCINI | COVID-19 | CORONAVIRUS | PANDEMIE | PRODOTTI  
FARMACEUTICI | MALATTIE | EVENTI AVVERSI | PROCESSO DI APPROVAZIONE DELLA  
FDA | TEST CLINICI | SALUTE PUBBLICA

---

In quanto prodotti biologici complessi somministrati a milioni di persone generalmente sane, i vaccini sono stati tra i prodotti medici valutati con maggiore attenzione. Storicamente, ci sono voluti anni per spostare un vaccino dalla scoperta iniziale all'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) statunitense.<sup>1</sup> Ma l'impatto senza precedenti della pandemia del coronavirus 2019 (COVID-19) ha portato l'attenzione sul processo di sviluppo e valutazione del vaccino e se può essere accelerato. La

valutazione normativa sui vaccini richiede un equilibrio tra efficacia, sicurezza e velocità. In questo documento, esaminiamo gli approcci attuali e potenziali a questo ruolo critico della FDA.

## TEST CLINICI E APPROVAZIONE DEI VACCINI

L'approvazione dei vaccini è soggetta all'autorità della FDA attraverso il Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FDCA) ed è anche disciplinata dalla legge sul servizio di sanità pubblica, che regola i prodotti biologici. Il processo e i requisiti per l'approvazione e la regolamentazione dei vaccini seguono quindi uno schema simile a quelli per altri prodotti medici, inclusi i test preclinici, i test sull'uomo e il monitoraggio della sicurezza post-approvazione. All'interno della FDA, il Center for Biologics Evaluation and Research è responsabile dell'approvazione e della regolamentazione dei vaccini.

Una volta che i test in vitro e gli studi sugli animali aiutano a identificare il dosaggio appropriato e forniscono dati farmacocinetici e tossicologici <sup>2</sup>, un produttore presenta alla FDA una domanda di nuovo farmaco sperimentale (IND). Un IND contiene dati preclinici, una descrizione del processo di produzione proposto e delle procedure di controllo della qualità e una descrizione delle sperimentazioni umane pianificate. <sup>3</sup> Dopo che il produttore ha inviato un IND valido, tali prove possono procedere. Se i dati preliminari di questi studi sollevano dubbi sulla sicurezza o sull'efficacia, la FDA può richiedere ulteriori studi o interrompere gli studi.

Coerentemente con le normative FDA, gli studi clinici di fase 1 valutano la sicurezza, il dosaggio e la capacità del vaccino di indurre una risposta immunitaria in un piccolo numero di soggetti sani. Gli studi di fase 2 valutano la sicurezza e l'efficacia iniziali in una popolazione più ampia, forse poche centinaia. Gli studi di fase 3 forniscono prove più definitive dell'efficacia di un vaccino. Di solito sono grandi, randomizzati, accecati e controllati e coinvolgono da centinaia a migliaia di soggetti. Poiché i vaccini vengono somministrati a persone sane, c'è una bassa tolleranza per gli eventi avversi, anche quelli rari. <sup>4</sup> Ciò richiede una dimensione del campione maggiore di quella necessaria, ad esempio, per uno studio di un nuovo antibiotico per il trattamento di un'infezione acuta. Di conseguenza, gli studi di fase 3 che comprendono i dati cardine a sostegno dell'approvazione della FDA sono spesso molto più ampi per i vaccini che per altri farmaci. <sup>5</sup> Se rimangono ulteriori domande sulla sicurezza o, meno comunemente, sull'efficacia, il produttore può impegnarsi in uno o più studi di Fase 4 da condurre dopo l'approvazione.

La FDA può fare affidamento su diversi programmi per accelerare lo sviluppo e la revisione normativa di nuovi vaccini convogliando le risorse dell'agenzia verso prodotti ad

alta priorità e accettando una maggiore incertezza consentendo una maggiore flessibilità nelle prove richieste per l'approvazione.<sup>6</sup> Tre programmi accelerano l'approvazione della FDA: corsia preferenziale, terapia innovativa e approvazione accelerata.

Per una valutazione rapida, per i prodotti progettati per prevenire una malattia o condizione pericolosa per la vita e hanno il potenziale per soddisfare un'esigenza insoddisfatta, i produttori ricevono il vantaggio di una maggiore priorità interna da parte della FDA durante lo sviluppo clinico e possono presentare parti della domanda di licenza su una base mobile. Con la cosiddetta designazione di terapia innovativa, destinata a prodotti che possono offrire un vantaggio sostanziale rispetto alle opzioni esistenti, i produttori ricevono vantaggi rapidi oltre a impegni più formalizzati in termini di tempo di risposta della FDA. Con l'approvazione accelerata, il permesso di commercializzare un prodotto può essere basato su misure surrogate, come i livelli di anticorpi, che potrebbero non essere ben stabiliti ma che sono considerati ragionevolmente probabili predire il beneficio clinico. A giugno 2020,<sup>7</sup> Ma l'agenzia ha lasciato aperta la possibilità che futuri approfondimenti sull'immunologia del COVID-19 possano portare alla definizione di un surrogato accettabile di questo tipo.

Altri programmi autorizzano l'accesso speciale a un vaccino prima dell'approvazione della FDA: accesso esteso e autorizzazione all'uso di emergenza.<sup>8</sup> L'accesso ampliato consente ai pazienti con condizioni gravi o pericolose per la vita di richiedere prodotti sperimentali al produttore prima dell'approvazione della FDA. Ad esempio, nel 2014 la FDA ha consentito un accesso esteso a un vaccino contro il meningococco di gruppo B (Bexsero) durante un'epidemia presso la Princeton University più di un anno prima che il vaccino fosse approvato.<sup>9</sup> In una dichiarata emergenza di salute pubblica, il Commissario della FDA può rilasciare un'autorizzazione all'uso di emergenza, consentendo un uso più diffuso di un vaccino prima di soddisfare i criteri di prova sostanziali per l'approvazione della FDA, a condizione che la FDA stabilisca che i potenziali benefici del prodotto superano i suoi potenziali rischi.<sup>10</sup> Il 4 febbraio 2020, il Segretario della salute e dei servizi umani ha dichiarato che COVID-19 rappresentava una tale minaccia e, a marzo, la FDA ha emesso un'autorizzazione generale per l'uso di emergenza che copre alcuni ventilatori e altri prodotti. C'è stato un dibattito sostanziale, tuttavia, su se e come l'autorizzazione per l'uso di emergenza si applicherebbe ai vaccini COVID-19 e su cosa definisce "potenziali" benefici e rischi.<sup>11</sup>

Nel percorso di autorizzazione non di emergenza, una volta che un vaccino supera con successo le sperimentazioni di fase 3, il produttore presenta una domanda di licenza biologica (BLA). La FDA può sollecitare il contributo del comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti correlati, un gruppo esterno di esperti, per un consiglio sulla decisione di

approvazione. La FDA di solito segue le raccomandazioni del comitato ma non è legalmente obbligata a farlo. <sup>12</sup>

La FDA si è generalmente astenuta dal fissare soglie minime di efficacia (diverse da zero) per i vaccini. Tuttavia, un documento di orientamento della FDA del 2007 ha indicato che l'approvazione accelerata di un vaccino per un virus influenzale pandemico potrebbe essere potenzialmente supportata da prove che dimostrano che il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% per la percentuale di soggetti che raggiunge la sierconversione (la produzione di anticorpi rilevabili) era almeno del 30%. <sup>13</sup> Allo stesso modo, le recenti linee guida della FDA sulla valutazione del vaccino COVID-19 hanno indicato che il prodotto dovrebbe ridurre l'incidenza o la gravità della malattia in almeno il 50% dei soggetti, con un limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% superiore al 30%. <sup>14</sup> I documenti guida della FDA, tuttavia, generalmente non sono vincolanti.

Alcuni altri vaccini raggiungono livelli di efficacia dell'80% o superiori negli studi clinici, <sup>9</sup> mentre i vaccini antinfluenzali annuali possono raggiungere livelli più modesti, simili alla soglia di efficacia proposta dalla FDA per i vaccini COVID-19. Pfizer e BioNTech hanno recentemente pubblicato un comunicato stampa che descrive i risultati preliminari dei dati dello studio di fase 3 che mostrano che il loro candidato vaccino basato su mRNA può essere efficace oltre il 90% nel prevenire COVID-19 nei partecipanti senza infezione SARS-CoV-2 nota. <sup>15</sup> Tuttavia, l'efficacia del vaccino, come misurato in studi clinici, può imperfettamente predire l'efficacia nella cura di routine a causa delle differenze nelle caratteristiche dei pazienti del mondo reale e modelli di pratica (ad esempio se una persona riceve entrambe le dosi di un vaccino a due-somministrazione).

Anche con un'efficacia modesta, tuttavia, un vaccino può ridurre l'incidenza della malattia, l'ospedalizzazione, la mortalità e la disabilità <sup>16</sup>, direttamente o attraverso l'immunità di gregge. Tra il 2008 e il 2018 l'efficacia del vaccino antinfluenzale annuale variava tra il 19% e il 60%, con una media del 45%, in parte a causa della difficoltà di prevedere quale ceppo influenzale diventerà diffuso in un dato anno. <sup>17, 18</sup>

## STUDI SULLA SICUREZZA

Per qualsiasi vaccino, l'efficacia deve essere valutata alla luce del rischio di insorgenza della malattia e dell'incidenza e della gravità degli effetti collaterali del vaccino. Non tutte le reazioni avverse possono essere rilevate durante gli studi clinici pre-approvazione. Reazioni avverse rare ma gravi sono una preoccupazione particolarmente importante per un vaccino pandemico destinato ad essere somministrato a membri sani di quasi tutta la popolazione in un breve periodo di tempo. Anche studi moderatamente ampi potrebbero non essere sufficientemente potenti per definire importanti rischi per la sicurezza. I

partecipanti allo studio potrebbero inoltre non essere pienamente rappresentativi della popolazione da vaccinare in termini di età, razza, fragilità, comorbidità, genetica o stato di gravidanza. È quindi necessario condurre una sorveglianza sulla sicurezza post-commercializzazione per capire come si comporta il vaccino in un contesto reale.

Il sistema contemporaneo di sorveglianza post-approvazione e sicurezza per i vaccini comprende studi di fase 4 post-approvazione e altre supervisioni e analisi post-approvazione derivanti dalla FDA e dai Centers for Disease Control and Surveillance (CDC): il CDC / FDA Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS); il CDC Vaccine Safety Datalink (VSD) e il progetto CDC Clinical Immunization Safety Assessment (CISA).

Gli studi di fase 4 per ottenere ulteriori dati di efficacia e sicurezza possono essere condotti a discrezione del produttore o richiesti dalla FDA al momento della licenza del vaccino.<sup>19</sup> Studi caso-controllo o di coorte progettati per studiare un particolare evento avverso sono comuni disegni di studio di Fase 4.<sup>20</sup> Le analisi degli studi di fase 4 richiesti su tutti i farmaci e i biologici hanno rilevato che spesso non vengono completati in tempo, se non del tutto.<sup>21</sup>

VAERS,<sup>22</sup> fondato nel 1990, è un sistema di segnalazione spontanea in cui medici, produttori e il pubblico possono segnalare volontariamente eventi avversi a seguito della vaccinazione. Consente al CDC e alla FDA di monitorare eventi avversi nuovi, insoliti o rari e di determinare se sono necessari ulteriori studi.<sup>23</sup> Presso il Centro di monitoraggio di Uppsala, l'Organizzazione mondiale della sanità valuta i risultati di questo sistema alla luce dei risultati di approcci simili in tutto il mondo. Una limitazione del VAERS è la sotto-segnalazione, con la sensibilità alla segnalazione al VAERS che varia ampiamente tra i vaccini e i tipi di eventi avversi.<sup>24</sup> Questo problema è ben documentato anche per l'analogo sistema di segnalazione di eventi avversi da farmaci della FDA. Poiché le segnalazioni spontanee mancano di dati denominatori e riflettono segnalazioni volontarie e non sistematiche, il VAERS è più rilevante come strumento per generare ipotesi per altri studi e generalmente non può essere utilizzato da solo per determinare la causalità.<sup>25</sup>

Per studiare in modo più sistematico i potenziali problemi di sicurezza, il CDC ha istituito il Vaccine Safety Datalink nel 1990, che contiene i dati di otto sistemi sanitari in tutto il paese, che rappresentano circa 10 milioni di pazienti.<sup>26</sup> Ogni sito fornisce dati sanitari elettronici che possono essere utilizzati per monitorare la sicurezza dei vaccini e condurre studi su eventi avversi rari e gravi.<sup>27</sup>

Il progetto CISA,<sup>28</sup> utilizzando i segnali statistici riportati dal Vaccine Safety Datalink, consente agli esperti di sicurezza del vaccino di condurre revisioni cliniche dettagliate dei

pazienti che hanno avuto un evento avverso probabilmente causato da un vaccino e di identificare possibili fattori di rischio.<sup>29</sup> Questi studi sono particolarmente importanti per comprendere gli eventi avversi in alcune popolazioni, come le donne in gravidanza e i pazienti immunocompromessi, che sono tipicamente esclusi dagli studi clinici pre-autorizzazione.

Un approccio utilizzato dal Vaccine Safety Datalink è l'analisi del ciclo rapido, in cui i feed di dati settimanali vengono analizzati utilizzando metodi statistici sequenziali. Quando viene superata una soglia prestabilita, ciò indica un potenziale problema che richiede una valutazione. Ad esempio, l'anno successivo all'introduzione di morbillo-parotite-rosolia-varicella (MMRV) nel 2006, dopo la somministrazione di circa 43.000 dosi,<sup>30</sup> il Vaccine Safety Datalink ha rilevato la possibilità di una crisi febbrile aggiuntiva ogni 2.000 bambini vaccinati con MMRV. Ciò ha portato a un cambiamento nelle raccomandazioni nazionali, che ha rimosso la preferenza per il vaccino MMRV rispetto ai vaccini MMR e varicella separati.<sup>31</sup>

Molti eventi avversi correlati al vaccino possono essere inaspettati. Utilizzando i codici ICD-10, un nuovo approccio di scansione statistica basato su albero consente di valutare migliaia di diverse potenziali reazioni avverse, che altrimenti genererebbero centinaia di falsi positivi solo in base al caso.<sup>32</sup> W. Katherine Yih e colleghi hanno utilizzato questo approccio per valutare il vaccino quadrivalente contro il papillomavirus umano e hanno riscontrato solo lievi reazioni avverse come eruzioni cutanee al sito di iniezione.<sup>33</sup> Per completare la sorveglianza di sicurezza post-commercializzazione del CDC, la FDA utilizza i dati dei Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) e il sistema di monitoraggio della sicurezza dell'immunizzazione rapida (PRISM) Sentinel Post-Licensure della FDA, inaugurato durante la pandemia H1N1 2009.<sup>34</sup> La FDA sta anche istituendo un nuovo sistema basato sui dati delle richieste di risarcimento assicurativo commerciale per sostituire o integrare il sistema FDA Sentinel PRISM.

Se uno qualsiasi di questi approcci di sorveglianza rivela una reazione avversa lieve o molto rara, può portare a un'ulteriore dichiarazione di cautela sull'etichetta del prodotto. Le modifiche all'etichettatura per i problemi di sicurezza a seguito dell'approvazione del nuovo vaccino sono state meno comuni di quelle per i nuovi farmaci.

Per problemi più gravi, il comitato consultivo per le pratiche di immunizzazione può rivedere la sua raccomandazione, raccomandando un vaccino diverso o nessuna vaccinazione. Anche la possibilità non confermata di un problema serio può portare al ritiro volontario dal mercato. Ciò è avvenuto con LYMERix, un vaccino sviluppato per prevenire la malattia di Lyme. Dopo la somministrazione di 1,4 milioni di dosi, al VAERS sono stati segnalati 59 casi di artrite. Sebbene il tasso fosse simile a quello osservato

negli individui non vaccinati e uno studio post-autorizzazione del produttore non ha rilevato un tasso più elevato di reazioni avverse tra i destinatari del vaccino, il produttore ha ritirato il vaccino dal mercato, citando scarse vendite che erano probabilmente un risultato della copertura stampa e dei rischi di contenziosi in corso.<sup>35</sup>

La FDA può anche avviare la rimozione del vaccino dal mercato se determina che i requisiti legali di rapporto rischio-beneficio non sono più soddisfatti. Questo è raro, ma si è verificato nel 1999, dopo che sono state somministrate circa 1,2 milioni di dosi del vaccino Rotashield contro l'infezione da rotavirus. Durante le prove preliminari alla licenza, il numero di casi di intussuscezione - in cui parte dell'intestino si telescopica su se stesso e causa l'ostruzione intestinale - era statisticamente indistinguibile dal tasso di fondo. Ma 15 casi sono stati segnalati al VAERS entro un anno dall'introduzione del vaccino. Uno studio più sistematico che utilizza il Vaccine Safety Datalink ha rilevato che il vaccino Rotashield era associato a un aumentato rischio di intussuscezione nei neonati. Sebbene il vaccino contro il rotavirus fosse ancora considerato utile nei paesi in cui molti bambini muoiono per malattie diarroiche, il Comitato consultivo per le pratiche di immunizzazione ha stabilito che i rischi di intussuscezione non superano i benefici della prevenzione della malattia diarroica negli Stati Uniti, dove tale malattia è più gestibile. Due successivi vaccini contro il rotavirus sono stati introdotti nel 2006 e nel 2008 e sono stati accuratamente valutati utilizzando rapporti spontanei VAERS,<sup>36</sup> il sistema di monitoraggio settimanale quasi in tempo reale Datalink sulla sicurezza dei vaccini,<sup>37</sup> e il sistema FDA Sentinel PRISM<sup>38</sup> e si è rivelato sufficientemente sicuro.

Una sfida per la sicurezza particolare per i vaccini è il rischio di potenziamento immunitario, in cui i soggetti vaccinati possono sviluppare una malattia più grave se esposti al patogeno bersaglio rispetto a quelli che non sono stati vaccinati. Sebbene insolito, una tale scoperta nelle Filippine è stata la causa della sospensione del vaccino Dengvaxia contro la febbre dengue. Tali reazioni rare aumentano ulteriormente l'importanza di programmi di farmacovigilanza efficaci e vigorosi.

Le precedenti valutazioni di sicurezza hanno talvolta utilizzato un vaccino di confronto, visite sanitarie, tassi di incidenza storici basati sulla popolazione o autocontrolli in cui una finestra di rischio subito dopo la vaccinazione viene confrontata con una finestra di confronto dello stesso paziente prima o più lontano dalla vaccinazione. Questi programmi possono anche fornire informazioni sull'efficacia comparativa e sulla sicurezza di diversi vaccini diretti contro la stessa condizione. Per COVID-19, sia il Vaccine Safety Datalink che i sistemi di sorveglianza FDA e CMS potrebbero essere utilizzati per condurre analisi a ciclo rapido quasi in tempo reale per rilevare rapidamente qualsiasi potenziale problema di sicurezza e reazioni avverse insospettite.

## PANORAMA ATTUALE DELLE APPROVAZIONI DEI VACCINI E DEGLI STUDI POST-COMMERCIALIZZAZIONE

Per fornire il contesto per la valutazione dei vaccini proposti relativi a COVID-19, abbiamo valutato le caratteristiche degli studi clinici di tutti i nuovi vaccini approvati negli ultimi quindici anni e abbiamo rivisto gli studi post-commercializzazione richiesti. I metodi e i risultati completi di questa analisi sono forniti in un'appendice in linea.<sup>39</sup> Abbiamo identificato 35 nuovi vaccini approvati negli Stati Uniti tra il 2006 e il luglio 2020, di cui 6 che sono stati i primi vaccini approvati per quella malattia (prodotti "first-in-disease"), inclusi Gardasil per il papillomavirus umano e Trumenba per le infezioni da meningococco di gruppo B. Più della metà dei nuovi vaccini erano per adulti (N= 20, 57%) e il numero approvato ogni anno è rimasto stabile per tutto il periodo di tempo (appendice 1).<sup>39</sup>

Sono stati condotti 61 studi clinici per questi nuovi vaccini. Tutti sono stati randomizzati e la maggior parte erano in doppio cieco. Circa metà (N= 28, 46%) ha utilizzato controlli attivi, in cui un prodotto vaccinale già approvato viene confrontato con il vaccino sperimentale. Il resto era controllato con placebo (N = 23, 38%) o autocontrollato (in cui i confronti dei livelli di anticorpi o di altri risultati vengono effettuati all'interno degli individui prima e dopo la vaccinazione; N= 10, 16%). Circa due terzi degli studi hanno utilizzato il risultato surrogato dell'immunogenicità, misurando un cambiamento nei livelli di anticorpi o un biomarcatore simile; solo un terzo circa ha valutato se il vaccino avesse effettivamente ridotto l'incidenza della malattia mirata (appendice 2).<sup>39</sup> Una divisione simile è stata osservata anche per i primi vaccini (N= 15), in cui quasi la metà degli studi si basava su una misura sostitutiva dell'efficacia. I vaccini basati su sottounità erano considerevolmente più comuni dei vaccini patogeni interi ed erano molto più propensi a fare affidamento su test di laboratorio per determinare l'efficacia piuttosto che sugli effettivi endpoint clinici (76% vs 38%, rispettivamente).

Gli studi registrativi hanno arruolato una mediana di 2.415 pazienti (intervallo interquartile [IQR]: 884-4.605), con una mediana di 1.713 (IQR: 466-3.084) nel gruppo di intervento e sono durati per una mediana di 18 mesi (IQR: 8,7 –27.2) (appendice 3).<sup>39</sup>

Dei 35 vaccini, 32 (91%) avevano impegni o requisiti per studi post-approvazione. Venti vaccini avevano requisiti di studio post-commercializzazione obbligatori per legge, di cui 19 ai sensi del Pediatric Research Equity Act per i test sui bambini, 6 nell'ambito del percorso di approvazione accelerato per i test di conferma dei prodotti basati su misure surrogate non ben stabilite e 2 sotto le autorità della FDA Amendments Act Sezione 505 (o) (3) per i prodotti con problemi di sicurezza potenzialmente gravi.

## RISARCIMENTO PER LESIONI DA VACCINO

Il National Childhood Vaccine Injury Act nel 1986 ha istituito il National Vaccine Program per dirigere la ricerca e lo sviluppo di vaccini e garantire la produzione, l'approvvigionamento e la distribuzione di vaccini sicuri ed efficaci. La legge ha anche istituito il programma nazionale di risarcimento per lesioni da vaccino, che risarcisce le persone con determinate lesioni causate da determinati vaccini, utilizzando un sistema "senza colpa" come alternativa al contenzioso.<sup>40</sup> Il programma è finanziato da una piccola tassa (\$ 0,75) applicata su ogni dose di vaccini per bambini raccomandati dai CDC.

Non tutti i vaccini sono coperti dal VICP. Il Public Readiness and Emergency Preparedness Act (PREP Act) del 2005 ha autorizzato il Segretario di HHS a stabilire il Programma di compensazione delle lesioni alle contromisure, che è stato amministrato dalla Health Resources and Services Administration dal 2010. Questo programma è progettato per risarcire le persone ferite dalle contromisure, compresi i vaccini, somministrati durante le emergenze di salute pubblica come l'influenza pandemica e COVID-19.<sup>41</sup> Gli standard per il risarcimento sono simili a quelli del VICP: il richiedente ha l'onere di dimostrare di aver subito un determinato infortunio coperto dal programma entro un periodo di tempo consentito dal ricevimento della contromisura. Come nel Programma di risarcimento per lesioni da vaccino, ai produttori viene concessa l'immunità da responsabilità, tranne in caso di condotta dolosa.

## DISCUSSIONE

La nostra revisione dei nuovi studi sui vaccini degli ultimi 15 anni ha mostrato coerenza in alcune delle caratteristiche degli studi, tra cui randomizzazione e accecamento. Circa la metà ha utilizzato i controlli attivi come comparatori. La maggior parte degli studi registrativi ha arruolato un gran numero di pazienti e ha richiesto 1-2 anni o più per il completamento. Abbiamo anche scoperto che la maggior parte degli studi sui vaccini utilizzava misure sostitutive di efficacia, prevalentemente immunogenicità, piuttosto che la dimostrazione di differenze nel tasso di incidenza della malattia.

Quando l'immunogenicità viene utilizzata come misura sostitutiva per supportare l'approvazione del vaccino, è importante che tale surrogato sia ben convalidato per prevedere la protezione clinica. Spetta quindi agli studi di fase 4 post-approvazione o ad altre attività di supervisione da parte del produttore o della FDA per confermare il beneficio atteso nelle popolazioni tipiche del "mondo reale". Quasi tutte le nuove approvazioni di vaccini sono arrivate con impegni o requisiti post-approvazione.

Per i vaccini pandemici, l'approccio a una decisione di approvazione deve essere calibrato sul fatto che il nuovo prodotto verrà somministrato a un numero molto elevato di persone sane in un breve periodo di tempo, modellando la determinazione del rischio-beneficio pre-approvazione. A causa delle implicazioni cliniche ed etiche della precipitazione di effetti collaterali gravi e rari, la valutazione iniziale richiede ampi studi randomizzati di dimensioni notevolmente maggiori di quelle necessarie per l'approvazione di un nuovo farmaco, nonché una meticolosa sorveglianza post-approvazione della sicurezza. Anche il tempo necessario per maturare un'adeguata esperienza personale in una sperimentazione è maggiore per un nuovo vaccino rispetto a un nuovo farmaco; a differenza di una prova per un farmaco per il trattamento di una condizione acuta, una sperimentazione su un vaccino deve andare avanti per molti mesi prima che si possa vedere una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di una condizione che potrebbe non verificarsi nella maggior parte dei pazienti senza vaccino. Ciò è particolarmente vero quando vengono studiati eventi clinici (come l'incidenza della malattia), piuttosto che un marker surrogato come i livelli di anticorpi. Se ci si aspetta che un candidato vaccino sia solo parzialmente efficace (ad esempio, riducendo l'insorgenza o la gravità della malattia solo nel 50% delle persone che lo ricevono), i requisiti sulla dimensione del campione sono ancora più esigenti. Semplici misure di immunogenicità possono essere accettabili se la risposta immunitaria è già ben compresa e il vaccino ha un meccanismo d'azione simile ai vaccini esistenti, ma può essere meno giustificabile se l'agente patogeno è nuovo, la sua immunologia non è completamente compresa,

Dopo l'approvazione, è imperativo che siano in atto sistemi per rilevare i segnali di eventi avversi una volta che un vaccino è ampiamente utilizzato. Come per i farmaci, è probabile che gli approcci che richiedono segnalazioni spontanee volontarie siano meno utili di quelli che utilizzano la sorveglianza di routine degli eventi clinici in milioni di pazienti nei sistemi di cura tipici. Approcci come il CDC Vaccine Safety DataLink sono in atto per rendere questo possibile. A seguito di un massiccio programma di immunizzazione, forse a livello nazionale, contro la SARS-CoV-2, dovranno essere prese disposizioni per compensare le persone che sviluppano complicazioni a seguito della vaccinazione, forse sulla base di programmi che affrontano questa necessità di vaccini precedenti.

## CONCLUSIONE

Negli ultimi decenni, i sistemi sanitari di tutto il mondo hanno accumulato prove, esperienze e intuizioni sostanziali sullo sviluppo, l'uso e la sorveglianza dei vaccini. Mentre la pandemia COVID-19 non ha precedenti nel secolo scorso, le intuizioni dai

programmi di sviluppo di vaccini passati possono fornire una preziosa comprensione dei vaccini per questa nuova sfida clinica, di salute pubblica e politica.

## RICONOSCIMENTI

Il sostegno per la ricerca di Aaron Kesselheim, Jonathan Darrow e Jerry Avorn proviene da una sovvenzione di Arnold Ventures e dell'Harvard-MIT Center for Regulatory Science. Nessun altro autore segnala alcuna sovvenzione per il proprio lavoro. Gli autori non hanno conflitto d'interessi. [ *Pubblicato online il 19 novembre 2020.* ]

## APPUNTI

1

Il College of Physicians di Philadelphia. Sviluppo, test e regolamentazione dei vaccini [Internet]. Philadelphia (PA): The College of Physicians of Philadelphia; 2020 [citato 12 agosto 2020]. Disponibile su: <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation> . [Google Scholar](#)

---

2

Food and Drug Administration. Emergenza sanitaria pubblica COVID-19: considerazioni generali per le richieste di riunioni pre-IND per farmaci e prodotti biologici correlati a COVID-19: guida per l'industria e gli investigatori [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2020 maggio [citato 5 novembre 2020]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/covid-19-public-health-emergency-general-considerations-pre-ind-meeting-requests-covid-19> correlato a [Google Scholar](#)

---

3

Marshall V, Baylor NW . Regolamento della Food and Drug Administration e valutazione dei vaccini . *Pediatrics* . 2011 ; 127 (supplemento 1): S23– 30. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

4

Avorn J, Kesselheim AS . Su è giù: cautela dell'industria farmaceutica contro l'accelerazione federale dell'approvazione del vaccino Covid-19 . *N Engl J Med* . 15 settembre 2020 . [Online prima della stampa]. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

5

Nero S . I costi e l'efficacia dei grandi studi clinici sui vaccini di fase III pre-autorizzazione . *Expert Rev Vaccini* . 2015 ; 14 (12): 1543- 8. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

6

Darrow JJ, Avorn J, Kesselheim AS . Nuova categoria di farmaci innovativi della FDA: implicazioni per i pazienti . *N Engl J Med* . 2014 ; 370 (13): 1252- 8. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

7

FDA. Sviluppo e licenza di vaccini per prevenire COVID-19: Guida per l'industria [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 30 giugno 2020 [citato 22 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/media/139638/download> [Google Scholar](#)

---

8

Food and Drug Administration. Fast Track, terapia innovativa, approvazione accelerata, revisione prioritaria [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 23 febbraio 2018 [citato 22 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-drug-and-device-approvals/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review> [Google Scholar](#)

---

9

Darrow JJ, Kesselheim AS . Una nuova ondata di vaccini per le malattie non trasmissibili: quali sono le sfide normative? Il cibo Drug Law J . 2015 ; 70 (2): 243–58. [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

10

Avorn J, Kesselheim A . Processo decisionale normativo sui vaccini Covid-19 durante un'emergenza di sanità pubblica . JAMA . 2020 ; 324 (13): 1284– 5. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

11

Servizio di ricerca congressuale. Covid-19: considerazioni legali per portare un nuovo vaccino sul mercato [Internet]. Washington (DC): Congressional Research Service; 24 marzo 2020 [citato 23 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://crsreports.congress.gov/product/pdf/LSB/LSB10427> [Google Scholar](#)

---

12

Food and Drug Administration. Comitato consultivo sui vaccini e sui prodotti biologici correlati [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 26 aprile 2019 [citato 14 agosto 2020]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/advisory-committees/blood-vaccines-and-other-biologics/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee> [Committee](#) [Google Scholar](#)

---

13

Food and Drug Administration. Dati clinici necessari per supportare la licenza per i vaccini contro l'influenza pandemica: guida per l'industria [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2007 maggio [citato 23 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-data-needed-support-licensure-pandemic-influenza-vaccines> [Google Scholar](#)

---

14

Food and Drug Administration. Sviluppo e autorizzazione di vaccini per prevenire COVID-19: guida per l'industria [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2020 Jun [citato 23 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19> [Google Scholar](#)

---

15

Pfizer [Internet]. New York (NY): Pfizer. Comunicato stampa, Pfizer e BioNTech annunciano che il candidato vaccino contro COVID-19 ha raggiunto il successo nella prima analisi ad interim dello studio di fase 3 ; 9

novembre 2020 [citato 12 novembre 2020]. Disponibile su: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against> [Google Scholar](#)

---

16

Sah P, Medlock J, Fitzpatrick MC, Singer BH, Galvani AP . Ottimizzazione dell'impatto dei vaccini antinfluenzali a bassa efficacia . Proc Natl Acad Sci USA . 2018 ; 115 (20): 5151– 6. [Google Scholar](#)

---

17

Castaneda R . I vaccini COVID-19 possono richiedere solo di raggiungere la barra di efficacia più bassa per l'approvazione . Clinical Trials Arena [seriale su Internet]. 19 maggio 2020 [citato 14 agosto 2020]. Disponibile su: <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/covid-19-vaccine-efficacy-approval/> [Google Scholar](#)

---

18

Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Studi sull'efficacia del vaccino contro l'influenza stagionale del CDC [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 1 luglio 2020 [citato 23 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/effectiveness-studies.htm> [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

19

Smith P, Morrow R, Ross D , editori. Studi di fase IV . In: Prove sul campo di interventi sanitari: una cassetta degli attrezzi . 3a edizione. Oxford (Regno Unito): OUP Oxford; 2015 . [Google Scholar](#)

---

20

Farrington CP, Miller E . Prove sui vaccini . Mol Biotechnol . 2001 ; 17 (1): 43–58 [Google Scholar](#)

---

21

Woloshin S, Schwartz LM, White B, Moore TJ . Il destino degli studi post-approvazione della FDA . N Engl J Med . 2017 ; 377 (12): 1114 7. [Crossref](#) , [Google Scholar](#)

---

22

Shimabukuro TT, Nguyen M, Martin D, DeStefano F . Monitoraggio della sicurezza nel sistema di segnalazione degli eventi avversi del vaccino (VAERS) . Vaccino . 2015 ; 33 (36): 4398- 405. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

23

Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2020 [citato 11 agosto 2020]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html> [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

24

Rosenthal S, Chen R . Le sensibilità di segnalazione di due sistemi di sorveglianza passiva per gli eventi avversi del vaccino . Am J Public Health . 1995 ; 85 (12): 1706- 9. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

25

Destefano F, Offit PA, Fisher A . 82 — Sicurezza dei vaccini . In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM , editori. Vaccini di Plotkin (settima edizione). Philadelphia (PA): Elsevier; 2018 . [Google Scholar](#)

---

26

McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, Glanz JM et al. Il Vaccine Safety Datalink: successi e sfide nel monitoraggio della sicurezza dei vaccini . Vaccino . 2014 ; 32 (42): 5390- 8. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

27

Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Vaccine Safety Datalink (VSD) [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2020 [citato23 ottobre 2020]. Disponibile su:  
<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vsd/index.html> [Crossref](#) , [Google Scholar](#)

---

28

Williams SE, Klein NP, Halsey N, Dekker CL, Baxter RP, Marchant CD et al. Panoramica della revisione del caso di consultazione clinica degli eventi avversi a seguito dell'immunizzazione: Rete di valutazione della sicurezza dell'immunizzazione clinica (CISA) 2004-2009 . Vaccino . 2011 ; 29 (40): 6920- 7. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

29

Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Progetto CISA (Clinical Immunization Safety Assessment) [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2020 [citato11 agosto 2020]. Disponibile su:  
<https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/cisa/index.html> [Google Scholar](#)

---

30

Klein NP, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P et al. Vaccino combinato morbillo-parotite-rosolia-varicella e rischio di convulsioni febbrili . Pediatrics 2010 ; 126 (1): E1 8. [CrossRef](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

31

Marin M, Broder KR, Temte JL, Snider DE, Seward JF Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Uso di vaccini combinati contro morbillo, parotite, rosolia e varicella: raccomandazioni del Comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP) . MMWR Raccomand Rep . 2010 ; 59 (RR-3): 1– 12. [Google Scholar](#)

---

32

Kulldorff M, Dashevsky I, Avery TR, Chan AK, Davis RL, Graham D et al. Data mining sulla sicurezza dei farmaci con una statistica di scansione basata su albero . Pharmacoepidemiol Drug Saf . 2013 ; 22 (5): 517-23. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

33

Yih WK, Maro JC, Nguyen M, Baker MA, Balsbaugh C, Cole DV et al. Valutazione della sicurezza del vaccino quadrivalente contro il papillomavirus umano utilizzando il metodo di rilevamento del segnale statistico di scansione albero-temporale autocontrollato nel sistema Sentinel . Sono J Epidemiol . 2018 ; 187 (6): 1269–76. [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

34

Yih WK, Lee GM, Lieu TA, Ball R, Kulldorff M, Rett M et al. Sorveglianza per eventi avversi a seguito della ricezione del vaccino contro la pandemia 2009 H1N1 nel sistema di monitoraggio della sicurezza dell'immunizzazione rapida (PRISM) post-autorizzazione, 2009-2010 . Sono J Epidemiol . 2012 ; 175 (11): 1120- 8. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

35

Nigrovic LE, Thompson KM . Il vaccino di Lyme: un ammonimento . Epidemiol Infect . 2007 ; 135 (1): 1– 8. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

36

Haber P, Patel M, Izurieta HS, Baggs J, Gargiullo P, Weintraub E et al. Monitoraggio post-licenza dell'intussuscezione dopo la vaccinazione RotaTaq negli Stati Uniti, dal 1 ° febbraio 2006 al 25 settembre 2007 . Pediatrics . 2008 ; 121 (6): 1206- 12. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

37

Belongia EA, Irving SA, Shui IM, Kulldorff M, Lewis E, Yin R et al. Sorveglianza in tempo reale per valutare il rischio di intussuscezione e altri eventi avversi dopo il vaccino contro il rotavirus pentavalente di origine bovina . Pediatr Infect Dis J . 2010 ; 29 (1): 1– 5. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

38

Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, Martin D, McMahon-Walraven CN, Platt R et al. Rischio di intussuscezione dopo la vaccinazione contro il rotavirus nei bambini statunitensi . N Engl J Med . 2014 ; 370 (6): 503- 12. [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

39

Per accedere all'appendice, fare clic sulla scheda Dettagli dell'articolo in linea.

---

40

Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Panoramica, storia e come funziona il processo di sicurezza [Internet]. Atlanta (GA): CDC; 2020 [citato 23 ottobre 2020]. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuring-safety/history/index.html> [Crossref](#) , [Medline](#) , [Google Scholar](#)

---

41

Dipartimento di salute e servizi umani. Contromisure Injury Compensation Program (CICP): attuazione amministrativa, regola finale . Registro federale [seriale su Internet]. 7 ottobre 2011 [citato 23 ottobre 2020]. p. 62306– 9. Disponibile su: <https://www.federalregister.gov/documents/2011/10/07/2011-25858/countermeasures-injury-compensation-program-cicp-administrative-implementation-final-rule> [Google Scholar](#)

---

### Health Affairs Comment Policy

Comment moderation is in use. Please do not submit your comment twice -- it will appear shortly.



Please read our [Comment Policy](#) before commenting.

0 Comments    [Health Affairs](#)    [Privacy Policy](#)    1 [Login](#) ▾

[Recommend](#)    [Tweet](#)    [Share](#)    [Sort by Best](#) ▾



Start the discussion...

LOG IN WITH

OR SIGN UP WITH DISQUS [?](#)

Name

Be the first to comment.

[Subscribe](#)    [Add Disqus to your site](#) [Add Disqus](#) [Add](#)

ADDITIONAL

# HealthAffairs

7500 Old Georgetown Road, Suite 600

Bethesda, Maryland 20814

T 301 656 7401

F 301 654 2845

[customerservice@healthaffairs.org](mailto:customerservice@healthaffairs.org)

[Termini e condizioni](#) | [Privacy](#) | [Progetto HOPE](#)

Health Affairs è lieta di offrire l' [accesso gratuito ai paesi a basso reddito](#) . Health Affairs riconosce con gratitudine il sostegno di molti [finanziatori](#) .

Project HOPE è un'organizzazione globale di assistenza sanitaria e umanitaria che mette il potere nelle mani degli operatori sanitari locali per salvare vite in tutto il mondo. Project HOPE pubblica Health Affairs dal 1981.